ACADÉMIE DE PARIS
Université René-Descartes
Faculté de Médecine Cochin - Port-Royal

Année 1976 N° No 4

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

M. BIREAUD Lucien, François, Paul
né le 2 Mai 1940, à YSSINGEAUX (Haute-Loire)

présentée et soutenue publiquement le 1976

A propos d'un cas masculin d'adénome hypophysaire secrétant de la prolactine

Président : M. Claude LAROCHE, professeur

ACADÉMIE DE PARIS
Université René-Descartes
Faculté de Médecine Cochin - Port-Royal

Année 1976 N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

M. BIREAUD Lucien, François, Paul
né le 2 Mai 1940, à YSSINGEAUX (Haute-Loire)

présentée et soutenue publiquement le 197

A propos d'un cas masculin d'adénome hypophysaire secrétant de la prolactine

Président : M. Claude LAROCHE, professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ODILE

" Etre stoïque, c'est se figer, avec les beaux yeux de Narcisse. Nous avons recensé toute la douleur qu'éventuellement le bourreau pouvait prélever sur chaque pouce de notre corps ; puis le coeur serré, nous sommes allés et avons fait face ".

René Char

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548104_0006

A Monsieur le Professeur CLAUDE LAROCHE
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux,

qui m'a fait le grand honneur de présider cette thèse. Avec toute ma reconnaissance pour l'enseignement que j'ai reçu dans son service de l'Hôpital Cochin.

A Monsieur le Professeur agrégé RENE CAQUET,
Maître de conférence agrégé,
Médecin des hôpitaux,

qui a guidé ce travail et qui, en des moments parfois difficiles, m'a toujours apporté son soutien.

A mes maîtres des Hôpitaux.

Messieurs les Professeurs :

- M. CACHIN
- P. GODEAU
- J. HEWITT
- A. ROSSIER

Messieurs les Professeurs agrégés :

- J.P. CHODKIEWICZ
- J.P. ESCANDE
- M. GENTILINI
- F. GUERIN
- J.P. LEVY

A Messieurs les Docteurs :

- D. LABAYLE,
  Chef de Clinique assistant
- J.M. SCHWANN,
  Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
- A. STERN,
  Ancien Chef de Clinique chirurgicale
  à la Faculté

INTRODUCTION

Si la lactation est un phénomène physiologique chez la femme durant le post partum, en dehors de cette période tout écoulement par le mamelon qu'il soit lactescent ou non, doit être considéré à priori comme pathologique. Chez l'homme où la glande mammaire est réduite à un simple stroma conjonctif dans lequel se trouve ça et là dissiminés quelques canaux galactophores sans cavités secrétantes, seul un phénomène extra-physiologique peut provoquer une galactorrhée qu'elle s'accompagne ou non d'une gynécomastie. Dans le Talmud (Sabbath 53 B) est signalé le premier cas de galactorrhée chez l'homme : "Il arriva qu'un homme dont la femme mourut en laissant un nourrisson. Ce père ne trouvait pas de nourrice; il vit miraculeusement apparaître sur sa poitrine deux seins semblables à ceux de sa femme. Il put ainsi lui-même nourrir son fils".

Le syndrome aménorrhée-galactorrhée est bien connu chez la femme depuis 1930 où il fut décrit par Krestin (37). Bien qu'Hippocrate dans les "Aphorismes" signale déjà un cas de galactorrhée avec aménorrhée en dehors du post partum. C'est Herlant et ses collaborateurs qui, en 1964, publient le premier cas de tumeur hypophysaire à cellules lactotropes démontré cytologiquement (29). Devant un tel syndrome, toutes les investigations cliniques et para-cliniques doivent tendre à faire la preuve d'une tumeur hypophysaire et le diagnostic de syndrome aménorrhée-galactorrhée fonctionnel ne peut être posé que par élimination (Gorins, Mendelbaum) (21).
Chez l'homme, une telle attitude dogmatique est également de mise. L'étiologie tumorale doit avant tout être éliminée devant une galactorrhée; qu'il s'agisse d'une tumeur périphirique ou d'une prolifération tumorale des cellules à prolactine de l'hypophyse.

Notre observation illustre parfaitement les différents problèmes qui se posent au praticien devant l'apparition d'une galactorrhée accompagnée ici d'une gynécomastie chez un homme :
1. Tout d'abord affirmer l'existence d'un processus expansif hypophysaire, ce qui est en général aisé grâce aux différentes techniques radiologiques depuis longtemps éprouvées. Dans le cas où un tel processus ne serait pas

.../...

mis en évidence, le praticien devrait alors se tourner vers les autres étiologies possibles et notamment médicamenteuses.

2. Rattacher les signes cliniques et radiologiques à l'existence d'une tumeur secrétant de la prolactine. C'est là qu'interviennent les progrès récents du dosage radioimmunologique de cette hormone (1971 Bryan et Greenwood) et les épreuves dynamiques qui ne peuvent être ici que des épreuves de freinage utilisant la L-Dopa ou le 2 Br α ergocryptine. Toutes deux substances anti-prolactiniques; la L-Dopa agissant au niveau de l'hypothalamus et plus précisément au niveau du PIF (Prolactin inhibiting factor), nouvellement appelé PIH (Prolactin inhibiting hormone).

3. Reste enfin le problème histologique, preuve irréfutable qu'il s'agit bien d'un adénome hypophysaire à prolactine. Cette étape, et c'est le cas dans notre observation, se heurte souvent aux difficultés techniques que rencontre le chirurgien à extraire des fragments cohérents de tumeur. Il est ainsi difficile, voire impossible pour l'anatomo-pathologiste de retrouver les caractéristiques cytologiques des cellules à prolactine, en particulier les grains de secrétion intra-cytoplasmiques. Et cela malgré des études colorimétriques précises et l'aide du microscope électronique.

Quant au problème thérapeutique, si la chirurgie associée ou non à une radiothérapie complémentaire, met à l'abri des conséquences facheuses d'un processus expansif intracranien, très souvent la galactorrhée persiste accompagnée d'ailleurs d'un panhypopituitarisme iatrogène. C'est alors que l'on utilise, mise à part bien entendu une opothérapie substitutive, les substances antiprolactiniques qui sont les mêmes que celles utilisées à titre diagnostique lors des épreuves de freinage : L-Dopa ou tout dernièrement le 2 Br α ergocryptine.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE, PHYSIOPATHOLOGIQUE et HISTOLOGIQUE

La prolactine est connue de longue date chez l'animal (87, 41). Mais son existence chez l'homme n'a été prouvée que récemment grâce aux méthodes de dosage radioimmunologique, à des techniques sophistiquées d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide et à son extraction de la glande antéhypophysaire (38). Ce n'est qu'en 1970, 1971 (2) que Lewis et Friesen d'abord, puis Chraubach, Bridson et Turkington (74) identifièrent la prolactine dans le serum humain. Pendant longtemps on a confondu prolactine et STH (hormone de croissance). Cette dernière a en effet des propriétés lactogéniques (16 bis, 8) si proches de celles de la prolactine qu'il fut pendant longtemps impossible de séparer les deux hormones, d'autant qu'il existe des adénomes hypophysaires à double secrétion de STH et de prolactine (60). En fait, la prolactine est secrétée par des cellules hypophysaires indépendantes des cellules somatotropes : les cellules lactotropes ou cellules η hypophysaires.

Dans ces cellules η hypophysaires, on trouve des granulations ayant des affinités tinctoriales bien définies (37 bis). Comme les granulations des cellules α à STH elles sont PAS - . La méthode au tétrachrome de Herlant permet de caractériser de façon sélective les granulations hormonales des cellules lactotropes en les colorant par l'érythrosine. Les grains érythrosinophyles orange G. Positive sont en général rares et petits, dispersés marginalement le long de la membrane plasmique ou au voisinage de l'appareil de Golgi (81).

La prolactine est un polypeptide pur d'un poids moléculaire 22 000. Sa structure primaire n'est pas complètement établie. Mais il existe des homologies de séquence avec la prolactine de mouton et d'autres polypeptides humains possèdant une activité lactogénique comme l'hormone de croissance et l'hormone lactogène placentaire.

Chez l'homme, comme chez l'animal (84), la secrétion de prolactine est inhibée par un facteur humoral hypothalamique, le PIF ou PIH (10, 24, 27, 28, 34, 46, 64, 65). L'existence d'un "prolactin releasing factor" n'est pas exclue(5, 63, 90). Sa nature exacte n'est pas encore déterminée. Néanmoins, on admet que la "TSH releasing hormone" (TRH) a un effet PRH (2). L'hypothyroidie s'accompagne parfois de galactorrhée. Le nombre des cellules thyréotropes et lactotropes est augmenté chez les myxoedemateux. Des études faites chez des volontaires normaux ont montré que la perfusion de TRH synthétique entraînait la libération de TSH et de prolactine. Cette libération

.../...

se fait au bout de quelques minutes et atteint un maximum en 20 minutes. La réponse des cellules mammotropes de l'hypophyse à la TRH est conditionnée par la concentration des hormones thyroidiennes dans le sang. Friesen et ses collaborateurs ont démontré ainsi une augmentation excessive de la secrétion de prolactine chez les sujets hypothyroidiens en réponse à la TRH et une insensibilité à la TRH chez les sujets hyperthyroidiens. Cet ensemble complexe de régulation rend compte sans doute du syndrome décrit en 1960 par Van Wyk et Grumbach associant hypothyroidie galactorrhée et puberté précoce. Des taux élevés de prolactine plasmatique sont trouvés chez ces patients ; ils reviennent à la normale 3 à 6 mois après le traitement par hormone thyroidienne. L'injection de TRH est utilisée pour l'étude de la réserve en prolactine (39). Quoiqu'il en soit, un facteur stimulant la secrétion de prolactine vient d'être récemment découvert dans les hypothalamus de porc et de rats (82). L'existence de ces deux facteurs PIH et PRH pourrait s'expliquer par l'absence de rétro contrôle à partir de la glande endocrine cible comme c'est le cas pour les autres hormones. La secrétion de base du PIH et du PRH par l'hypothalamus serait réglé par un mécanisme de retro contrôle de la prolactine elle-même sur des sites récepteurs encore non identifiés dans l'hypotalamus. On appelle ce rétro-contrôle "short loop feed back (SLFB). Il serait possible également que le PIH et le PRH aient eux-mêmes une action sur l'hypothalamus par un rétro-contrôle ultra court ("Ultra short feed back loop"). (23).

Dans le cas d'une tumeur hypophysaire secrétant de façon autonome de la prolactine, il existe une augmentation du PIH par rétro-contrôle direct de la prolactine sur l'hypothalamus et donc une diminution de la secrétion prolactinique par l'hypophyse saine. De même une tumeur intra-sellaire ou supra-sellaire peut interrompre le système porte ou peut en envahissant l'hypothalamus détruire les cellules secrétant le PIH ; c'est le cas du cranio-pharyngiome : la tumeur elle-même ne secrète pas de prolactine, mais supprime le rôle inhibiteur du PIH provoquant une secrétion accrue d'hormone lactotrope par l'hypophyse saine.

Plusieurs situations hypothétiques à partir de ce schéma de régulation : PIH et PRH, ont été étudiées par Gould et ses collaborateurs : une tumeur hypophysaire pourrait secréter une PRS (prolactin releasing substance) qui stimulerait l'antéhypophyse ou bloquerait l'effet du PIH. Dans les deux cas, on obtient une hyperprolactinémie. Ou encore une tumeur secrétant une

.../...

substance (prolactin inhibiting hormone inhibiting substance) PIH - IS qui inhiberait la secrétion du PIH au niveau de l'hypothalamus, ce qui aurait pour conséquence une secrétion accrue de prolactine pour l'hypophyse saine.

Enfin, une tumeur hypophysaire peut théoriquement secréter une substance entraînant une augmentation du PRH donc une hypersecrétion de prolactine ayant pour conséquence une augmentation de la secrétion du PIH, mais en quantité insuffisante pour inhiber la secrétion importante de prolactine pour l'hypophyse. Rappelons que pour l'instant toutes ces situations physiopathologiques restent du domaine de l'hypothèse (86, 88).

La régulation de la lactation par la prolactine est actuellement relativement claire. Les incitations psychogènes et les stimuli tactiles au niveau du sein entraînent au niveau de l'éminence médiane et des autres centres hypothalamiques une inhibition du PIH. La diminution dans le sang hypophysaire du PIH provoque la secrétion de prolactine. Au niveau des glandes mammaires, c'est-à-dire des cellules cibles, la prolactine se lie à des récepteurs hormonaux spécifiques de la membrane plasmique et entraîne une séquence de réactions biochimiques dont l'étape finale est l'induction de protéines spécifiques du lait et leur secrétion dans la lumière de la glande. (75, 44). Par contre, son action directe dans le développement de la glande mammaire reste discutée : pour Turk_ngton, la prolactine ne peut à elle seule induire une gynécomastie ; une préparation oestrogénique de la glande mammaire serait nécessaire. Ce n'est pas l'avis de Dreyfus et ses collaborateurs qui pensent qu'une gynécomastie avec galactorrhée peut s'installer en dehors de toute imprégnation oestroprogestative préalable. La prolactine à dose supra physiologique pourrait donc entraîner un développement lobulo alvéolaire de la glande mammaire. (15).

Les autres actions physiologiques de la prolactine semblent multiples et encore mal déterminées : à part la glande mammaire, d'autres tissus cibles existent. C'est le cas notamment du rein. Lockett et ses collaborateurs, en 1965 (42), ont montré que la prolactine de mouton provoquait une augmentation du flux sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire avec rétention d'eau, de potassium et de sodium. Cependant, aucune conclusion ne peut en être tirée chez l'homme. De même Horrobin et ses collaborateurs ont démontré chez des volontaires qu'une seule injection de prolactine de

.../...

mouton entraînait une diminution de l'excrétion rénale de l'eau du sodium et du potassium en même temps qu'une hyper-osmolarité sanguine et une hypernatrémie (30). Or on sait que la prolactine est secrétée à la fin du cycle menstruel et en grandes quantités sous forme de composés analogues au cours de la grossesse. Ces résultats ont donc une importance clinique certaine.

Inversement, il est possible que le rein puisse jouer un rôle dans le métabolisme de l'hormone : nous n'en voulons pour preuve que les taux élevés de prolactine plasmatique trouvés chez des insuffisants rénaux sévères. L'hémodyalise ne corrige pas ces taux. Seule la transplantation rénale permet à la prolactinémie de revenir à la normale.

Enfin, deux faits pathologiques ont retenu notre attention à propos de la prolactine : d'abord, l'effet hyperglycémiant de cette hormone et l'hyperinsolinisme au cours d'un adénome à prolactine (71). Tourniaire et ses collaborateurs pensent que cette hormone est capable de modifier le métabolisme glucidique. Reste encore à prouver qu'elle intervient dans des conditions physiologiques en dehors de toute surproduction et de définir son mode d'action.
Ensuite, le rôle que pourrait jouer la prolactine dans le développement du cancer du sein et cela rejoint les hypothèses développées plus haut concernant l'action de la prolactine sur le développement de la glande mammaire. Pour Netter et Gorins (22), il n'existe pas de prolactinémie élevée dans le cancer du sein métastasé ou en phase avancée. Cependant, Salih et ses collaborateurs (59) ont montré que certains épithéliomas mammaires étaient prolactino dépendants. Les tumeurs prolactino dépentantes ne subiraient pas l'influence d'un taux élevé de prolactine, mais l'influence nocive d'une "ambiance prolactinique normale". (89).

Exploration de la secrétion de prolactine. Méthodes de dosage - tests dynamiques.

Depuis 1928, c'est-à-dire depuis les expériences de Stricker et Grueter sur la secrétion lactée de la lapine après injection d'extraits bruts de glande hypophysaire, de nombreux travaux ont essayé d'apprécier l'activité prolactinique par injection à l'animal. Mis au point par Riddle en 1931, codifié par Lyons puis Nicoll, le dosage de l'activité prolactinique a été longtemps apprécié par étude comparative du développement de la muqueuse du jabot de pigeon, produit par une prolactine ovine standard et les extraits à doser. Cette technique se heurte à deux difficultés : l'absence de sensibilité, l'absence de spécificité. Absence de sensibilité puisqu'elle permet d'apprécier des taux hormonaux proches du microgramme alors que les taux sanguins et urinaires humains normaux sont de l'ordre du manogramme. Absence de spécificité puisque la STH a également une activité lactogénique.

Actuellement, trois méthodes de dosage sont à la disposition des biologistes :

1. Le dosage biologique in vitro qui consiste en l'interaction de la prolactine avec les cellules épithéliales mammaires de la souris en culture d'organe. Ces cellules présentent une réponse secrétoire caractéristique ; on peut mesurer soit la quantité de caséine induite en mesurant la quantité de phosphore 32 incorporé dans cette protéine caractéristique du lait, soit la quantité de lactose synthétase induite. Cette mesure est proportionnelle à la concentration de prolactine. Pour effacer l'action de la STH et de l'hormone lactogénique placentaire, on utilise des anti-sérums spécifiques (76).

2. Un système fondé sur la compétition entre la prolactine humaine et la prolactine marquée à l'I^{131} vis à vis de récepteurs spécifiques de membranes dérivées de glande mammaire (77).

3. Mais depuis les travaux de Bryant et Greenwood (1971), de Friesen, de Jacobs, de l'Hermite, c'est incontestablement le dosage radioimmunologique (40) qui est la méthode la plus utilisée. Son principe est le suivant :

.../...

il s'agit du déplacement compétitif par la prolactine sérique de prolactine de singe marquée à l'I^{131} ou de prolactine ovine à partir de l'agglutination avec un anti-serum prolactinique anti-singe ou anti-mouton (32). C'est donc une technique basée sur un système à double anticorps. Ce système est très sensible : il peut mesurer l'activité prolactinique du serum normal. Mais il ne tient pas compte, comme les méthodes précédentes de l'activité biologique de l'hormone. Or une hormone peut être biologiquement inactive et immunologiquement active. Cette remarque est valable pour toutes les méthodes de dosage radioimmunologique. Cependant, il semble qu'à l'heure actuelle cette méthode soit la plus fiable. Friesen et coll. (18) ont pratiqué une étude comparée des résultats obtenus par dosage radioimmunologique (RIA) et par dosage sur radio-récepteurs chez des patients atteints d'affections diverses (tumeurs secrétantes de l'hypophyse, galactorrhée, hypopituitarisme, cancer du sein) ou dans un état de grossesse ou encore subissant un stress ou un traitement par TRH, L-Dopa, ou CB 154. Ils obtiennent une bonne concordance des résultats, ce qui prouve que la prolactine dosée par RIA est dans ces circonstances biologiquement active. Ces résultats concordent également avec ceux obtenus par Frantz et coll. (1972) (17).

Ainsi Gorins et Netter l'ont utilisé dans diverses situations pathologiques: syndrome aménorrhée-galactorrhée, cancer du sein métastasé, mastoses polykystiques ; le sang est prélevé entre 8H et 11H le matin chez un sujet à jeun et au repos depuis 1 heure au moins après s'être assuré qu'aucun traitement hormonal ou neuroleptique n'est en cours. On confère la valeur de 1 mu à la quantité de prolactine contenue dans 1 ml d'un "pool" de serum collecté de femmes enceintes. Le chiffre normal de prolactinémie varie dans ces conditions de 0 à 350 MUI/ml. En ng/ml, la valeur normale est inférieure à 40 ng/ml (72). Pour Guinet (26), le taux normal serait inférieur de l'ordre de 9 à 14 ng/ml et même un peu moins chez l'homme. Il faut effectuer des dosages 2 à 3 jours de suite. De plus, on doit tenir compte dans l'interprétation des résultats :

- du rythme circadien de la prolactine : l'acmé du taux de prolactine se situe entre 1H et 5H du matin (56), (51),
- du rythme menstruel : à la période d'ovulation et en phase lutéale, il pourrait exister une élévation de la prolactinémie au moment où le taux d'oestrogène est le plus élevé (56). En effet, chez la femme les oestrogènes peuvent augmenter la prolactine circulante. Ainsi pendant la gros-

.../...

sesse les taux de prolactine suivent une courbe similaire à celles des oestrogènes. Robyn et coll. ont pu noter que 2 femmes normalement règlées prenant chaque jour pendant 21 jours 400 µg/j d'ethynil-oestradiol voient leur prolactinémie augmenter (56).

- des stress (émotion, effort, examen médical) qui peuvent entraîner une augmentation de la prolactine (33).
- de plus, la demi-vie de la prolactine est très courte, 15 à 20 minutes environ.

C'est pour ces raisons que des épreuves dynamiques ont été mises au point : ces épreuves sont soit de freinage par la L-Dopa ou la 2 Br ✕ ergocryptine soit de stimulation par la chlorpromazine, le sulpiride, la TRH ou l'hypoglycémie insulinique. La secrétion du PIH semble être sous contrôle dopaminergique. Tout agent qui augmente la dopamine (par exemple la L-Dopa) augmente la secrétion du PIH et donc diminue celle de la prolactine (69). L'épreuve de freinage par la L-Dopa peut se dérouler de la façon suivante (54) :

- dosage de base de la prolactine à jeun à 8H.
- puis prise orale toutes les 4 heures de 250 mg de L-Dopa pendant 48 H.
- puis prise de 500 mg toutes les 4 heures de L-Dopa pendant 48 H.
- chaque jour, on pratique un dosage radioimmunologique de la prolactine à 8 H du matin.

Pour d'autres, et ce sera le cas dans notre observation, cette épreuve peut être simplifiée : le freinage est obtenu par une simple prise orale de 500 mg de L-Dopa (92, 7, 45).

De même, un dérivé alcaloide de l'ergot : le 2 Br ✕ ergocryptine est capable de freiner la production de prolactine par l'hypophyse. Son rôle d'inhibiteur a d'abord été démontré chez l'animal (91, 49). Chez l'homme, on administre 2 mg/per os et on effectue des prélèvements aux temps 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12 et 24 heures (4), (12), (13). Actuellement, cette molécule semble avoir un certain avenir dans le traitement des galactorrhées. Nous y reviendrons plus loin.

Enfin, l'épreuve de surcharge en eau (20 cc/kg en 30 minutes avec prélèvements aux temps 0, 30, 60, 90, 120, 180 et 240 minutes). Chez le sujet normal et dans les galactorrhées fonctionnelles, le taux de prolactine baisse de plus de 50%. Pour Boekman aucun adénome n'a eu d'effet de suppression.

.../...

Dans le cas d'un adénome hypophysaire secrétant de la prolactine, ce sont les épreuves de freinage par la L-Dopa ou le 2 Br ∝ ergocryptine qui seront utilisées pour confirmer le diagnostic et notamment le dosage radioimmunologique de l'hormone (48). En effet, il s'agit toujours de phénomène d'hypersecrétion.

Inversement, il existe des tests de stimulation : c'est le cas du test par la chlorpromazine qui diminue la secrétion du PIH et par conséquent augmente la secrétion de prolactine. On peut ainsi évaluer la possibilité qu'a l'hypophyse d'augmenter son taux de base qui est relativement bas chez un sujet au repos : c'est la mesure de la réserve prolactinique. Un stimulus lactogénique standard est utilisé : une injection intra-musculaire de chlorpromazine qui lève l'inhibition du PIH. (78, 36). Trente minutes après le stimulus, on constate une augmentation de la prolactinémie qui devient maxima 2 à 3 heures après l'injection. Chez les sujets avec panhypopituitarisme, l'injection de phénothiazine peut induire une secrétion déficiente de prolactine ou peut ne pas changer cette secrétion. Comme le test à la métopirone pour l'ACTH et l'hypopglycénie insulinique pour la réserve en STH, l'évaluation de la réserve prolactinique par ce test peut révéler des désordres hypothalamo-hypophysaires. C'est le cas par exemple d'un déficitisolé de la secrétion de prolactine (78) au cours du post-partum qui se manifeste par l'impossibilité d'allaiter. Dans ce cas, il n'existera aucune réponse à une injection IM de chlorpromazine ou à une injection par voie orale de perphrénazine ou d'∝ methyl-Dopa.

Le deuxième test de stimulation le plus utilisé est le test à la TRH qui agit directement au niveau des cellules lactotropes de l'anti-hypophyse. Normalement, on obtient une sortie de prolactine analogue à celle de TSH à la quinzième minute et atteignant 3 à 4 fois les taux de base. La réponse en prolactine, en cas d'adénome, est très insuffisante (39).

Enfin, un nouveau test de stimulation est à l'étude : le test au sulpiride (67).

Ces tests dynamiques présentent un intérêt considérable pour l'étude d'une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire en ce qui concerne la secrétion de prolactine. Ainsi Tolis et coll. (69) ont mesuré la secrétion de prolactine chez 23 personnes ayant des anomalies hypothalamo-hypophysaires.

.../...

Ils ont utilisé 3 tests dynamiques :

- 2 épreuves de stimulation :
  - TRH (400 µg en IV)
  - chlorpromazine (25 mg en IM)
- 1 épreuve de freinage : L-Dopa

Plusieurs cas peuvent se présenter :

(1) chlorpromazine - 0 (absence de
TRH - test 0 (fonction lactotrope
(hypophysaire

(2) TRH + (désordre
chlorpromazine 0 (hypothalamique

(3) TRH + (secrétion hypophysaire
chlorpromazine + (de prolactine présente

Le test de freinage à la L-Dopa confirme dans le cas n° 2 le désordre hypothalamique : la L-Dopa est incapable, agissant au niveau de l'hypothalamus de freiner la secrétion de prolactine (70).
De plus, l'administration de L-Dopa ou de CB 154 (2 Br α ergocryptine) à des individus normaux avant chlorpromazine et TRH bloque complètement l'action stimulatrice de ces deux drogues.
Ces tests dynamiques montrent bien la grande sensibilité de la secrétion de prolactine à diverses drogues et médicaments (79). Mis à part les hormones : oestrogènes qui auraient une action au niveau de l'hypothalamus en bloquant l'action inhibitrice du PIH. Furth et coll. (20) ont montré que des implants d'oestrogène étaient capables d'induire une tumeur hypophysaire secrétant de la prolactine. En pathologie on connait les galactorrhées induites par les rares cortico-surrénalomes féminisants et les rares chorioépithéliomes du testicule (62).

progestérone, androgènes;

ce sont surtout les drogues psychotropes qui peuvent induire une galactorrhée : les phénothiazines au premier rang desquelles se trouve la chorpromazine ; les anti-dépresseurs tricycliques, imipramine par exemple, les butyrophénoles avec l'halopéridol, enfin le méprobamate.
Deux produits très utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle : la réserpine et l'α méthyl-Dopa peuvent aussi induire une augmentation de la prolactinémie : Kanematsu et coll. (35) ont démontré que des implants de réserpine dans l'hypothalamus induisaient une secrétion

.../...

lactée en raison de l'action déplétante bien connue en catécholamines. On peut également comparer un groupe de patients traités pour hypertension artérielle par réserpine et α méthyl-Dopa à un groupe de témoins ; on note une élévation de la prolactinémie chez les patients traités (de 30 à 180 ng/ml) ; alors que les témoins ont une prolactinémie normale. L'uniformité des réponses montre qu'il ne s'agit pas d'une réaction idiosyncrasique de quelques patients, mais qu'il s'agit bien de l'effet pharmacologique de ces drogues sur la régulation de la secrétion de prolactine.

La connaissance de l'action de ces médicaments (80) a une application pratique : avant de faire un dosage radioimmunologique de la prolactine, on doit s'assurer qu'aucun médicament n'a été pris depuis au moins trois semaines. Cette précaution est indispensable devant un patient suspect d'avoir une tumeur hypophysaire ou un autre désordre intrinsèque de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

OBSERVATION

M. D... âgé de 31 ans, entre dans le service du Professeur Claude Laroche à l'Hôpital Cochin le 30 juillet 1973 pour une gynécomastie avec galactorrhée, apparue 10 mois auparavant ; en fait, les premiers symptomes sont plus anciens. En effet, depuis 5 ans environ, M. D... se plaint de céphalées temporales intenses, paroxystiques, évoluant par poussées, sans nausée, sans vomissement, sans troubles visuels. Parallèlement, est apparue une asthénie progressivement croissante avec depuis un an une modification de l'activité sexuelle (diminution très nette de la libido). A cette adynamie s'associe une frilosité externe, le rendant de plus en plus sensible au climat européen (M. D... est d'origine malienne) et une constipation chronique. On note une prise pondérable de 15 kg au moins durant cette période.

La galactorrhée est plus récente et s'accompagne d'une gynécomastie droite d'abord puis bilatérale.
Aucun autre évènement n'est à noter parmi les antécédents de ce patient.
L'interrogatoire ne retrouve aucune prise médicamenteuse de type phénothiazine, réserpine ou α méthyl-Dopa.

Dès le début de l'examen clinique, on note : d'une part une nette tendance à l'obésité (le malade pèse 84 kg pour 1,75 m), obésité de type androide avec un diamètre biachromial plus grand que le diamètre bitrochantérien. D'autre part, une gynécomastie bilatérale de volume assez important, de consistance ferme. A droite on perçoit une masse ronde, non adhérente, rénitente ; quand on la comprime, il sort du mamelon un liquide blanchâtre. Cette gynécomastie semble constituée essentiellement de tissu glandolaire recouvert d'une infiltration graisseuse. La mammographie bilatérale confirme la gynécomastie avec à gauche une formation relativement dense à contours postérieur et latéral mal limités, rétro-aréolaire. La nature de cette masse devrait être élucidée par cytoponction.
La pilosité est dans l'ensemble peu abondante, absence de poils sur les jambes et le thorax. Mais la pilosité pubienne est normale ; la limite supérieure est toutefois horizontale donc plutôt de type féminin. La barbe est rare, les cheveux et les sourcils sont d'aspect normal. La voix ne s'est pas modifiée.
L'appareil génital est normal : les testicules ne sont pas atrophiés ; ils sont normaux à la palpation.

.../...

Il n'existe par ailleurs aucune autre manifestation clinique évocatrice d'une perturbation hormonale : pas de signes d'acromégalie (pas de modification morphologique récente) ; la thyroide n'est pas palpable.
L'examen cardio-vasculaire ne montre aucune anomalie : pas de tachycardie, le pouls est à 75 par minute. L'électrocardiogramme est normal.
Enfin, l'examen neurologique ne retrouve aucune amputation du champ visuel, aucun signe déficitaire, aucun trouble sensitif.
Au total, il s'agit d'un homme en bon état général, présentant une gynécomastie avec galactorrhée dans un contexte clinique d'asthénie sexuelle et de légère hypothyroidie. L'existence de céphalées persistantes doit faire évoquer une origine hypophysaire de nature tumorale. Les examens usuels ont montré une hémoglobinémie et une numération-formule sanguine normales. La vitesse de sédimentation est légèrement augmentée : 27 à la première heure, 48 à la deuxième heure. Les tests hépatiques sont normaux. L'urée sanguine est à 0, 25 g/l et la créatinémie à 11 mg/l, ce qui prouve une bonne fonction rénale confirmée par une urographie intraveineuse sans anomalie. Le ionogramme sanguin ne montre aucune modification de la kaliémie, de la natrémie et de la réserve alcaline ; la fonction minéralo-corticoïde des cortico surrénales est donc satisfaisante. Le lavement baryté montre tout au plus un sigmoide légèrement tubulé et la biopsie rectale des traces d'une ancien bilharzioze.

Les examens biologiques et radiologiques vont confirmer l'existence d'une prolifération hypophysaire, responsable d'un dysfonctionnement hormonal :

1. Certes, l'examen ophtalmologique est sensiblement normal permettant d'affirmer l'absence d'atteinte chiasmatique (pas de modification du champ visuel au Goldman ; pas d'anomalie au fond d'oeil ; tout au plus retrouve-t-on une discrète anisocorie à gauche). Mais les tomographies de la selle turcique affirment l'existence d'un processus tumoral expansif : de profil, la selle turcique est ballonnée, le plancher est aminci. De face, il existe un effondrement du plancher sellaire prédominant à gauche et dans la zone antérieure. La partie interne de la clinoïde gauche est érodée.

2. Nous avons alors pratiqué une exploration hormonale qui a montré que cette tumeur secrétait de la prolactine :

- son dosage radioimmunologique montre des taux très élevés à jeun atteignant 2 400 ng/ml.
- le test à la L-Dopa est positif : on obtient une freination très nette : de 1 720 ng/ml la prolactinémie passe à 760 ng/ml.

.../...

- le test au TRH (test de stimulation) modifie peu le taux déjà très élevé de prolactine (Tableau I). (p. 20).
  Ce taux très élevé, on l'a vu, permet à lui seul d'expliquer la gynécomastie et la galactorrhée.

Nous avons ensuite confirmé l'asthénie sexuelle, la chute de la libido et l'i l'impuissance relative : les 17 cétostéroides urinaires sont à 19,6 mg/24 H et les GUT sont + à 5 us et - 30 us. Un premier dosage de testostérone montre un taux à 173 ng/100 ml ; un deuxième dosage 15 jours après confirme ce résultat avec un taux à 132 ng/100 ml ; le taux normal étant de 800 $\pm$ 200 ng/ml).
Nous n'avons pu réaliser le spermogramme, le malade ayant refusé cet examen.

Le test au LHRH, - pratiqué 2 fois à 15 jours d'intervalle : la première fois en combinaison avec le test au TRH, la seconde fois après freinage de la prolactine par la L-Dopa - montre une réponse hypophysaire normale. Les taux de base de FSH et de LH sont normaux : 1,5 ng/ml pour la LH et 15 ng/ml pour la FSH (Tableau II).(p. 21).

L'exploration thyroidienne ne confirme pas la suspicion clinique d'hypothyroidie: le réflexogramme achiléen est normal à 360 - 380 mill.s. Le cholestérol plasmatique est normal à 2,40 g/l. La scintigraphie thyroidienne ne montre aucune anomalie. Il en est de même de l'électrocardiogramme. Le dosage par compétition de la thyroxine plasmatique (T_4 : 4,5 µg/100 ml), le résultat numérique du test de transfert de la T_3 (test de Hamolsky : 0,9) et l'index de thyroxine libre (résultat du produit des valeurs numériques obtenues précédemment : 4) sont normaux. La fonction thyroidienne ne présente donc aucune anomalie.

Enfin, l'exploration des cortico surrénales est satisfaisante : le cycle du cortisol montre une cortisolimie de 12 y /100 ml à 8 H et de 10 y /100 ml à 16 H. Le taux des 17 OH corticostéroides urinaires est normal à 4,3 mg/24 H (normal 4 à 6 mg/24 H). Le dosage chimique électif de la déhydroépiandrostérone (DHA), d'origine presqu'exclusivement surrénalienne montre un taux à 6,4 mg/24 H ; donc légèrement augmenté.
On a vu précédemment que le taux des 17 cétostéroides était normal à 19,6 mg/24 H. Les oestrogènes < 5 y /24 H, le pregnandiol à 0,7 mg/24 H, le prégnanétriol à 0,2 mg/24 H sont normaux. Quant au test au SU 4885, il donne les résultats suivants :

.../...

	Taux de base avant épreuve	1er jour	2ème jour
Volume urinaire	840 ml	940 ml	720 ml
17 cétostéroides	19, 5 mg	22,2 mg	30,9 mg
17 OH corticostéroides (méthode de Porter et Silber)	5 mg	10,6 mg	16,4 mg

Ce test montre qu'il existe une réponse surrénalienne normale et une réponse hypophysaire par l'ACTH également normale. L'hyperprolactinémie n'empêche donc pas l'hypophyse de répondre par ses cellules secrétrices d'ACTH.

Nous avons enfin explore: le métabolisme phosphocalcique :

calcémie : 104 mg/l
(vérification : 102 mg/l)

calciurie : 150 mg/l
ou 195 mg/ 24 H

phosphorémie : 30 mg/l

phosphorurie : 600 mg/l ou
780 mg/ 24 H

(Le volume urinaire des 24 heures était de 1 300 ml).

Ces chiffres sont satisfaisants.

Nous avons vu que l'hyperprolactinémie pouvait avoir un effet hyperglycémiant ; c'est pourquoi nous avons demandé l'exploration du métabolisme glucidique : ici l'hyperglycémie provoquée est normale :

temps 0	0,66 g/l	(une glycémie précédente avait montré un taux de glucose à 0,95 g/l)
30'	0,98 g/l	
60'	1,52 g/l	
90'	1,12 g/l	
120'	1,10 g/l	

En conclusion, ce bilan hormonal montre :

- une hyperprolactinémie franche freinée par la L-Dopa,
- un hypogonadisme confirmé par un taux de testostérone effondré,
- des réponses normales aux tests LHRH et SU 4885,
- des fonctions thyroidienne et corticossurénalienne normales.

.../...

A l'issue des examens clinique, biologiques et radiologiques, le diagnostic s'impose : on est devant une tumeur hypophysaire secrétant de façon isolée de la prolactine et s'accompagnant de gynécomastie, de galactorrhée et d'un hypogonadisme confirmé biologiquement.
Les autres fonctions hypophysaires sont conservées. Les autres glandes périphériques fonctionnent de façon satisfaisante.
Une encéphalographie gazeuse confirme, s'il en était besoin, le processus expansif intrasellaire : elle montre une image en dôme suprasellaire s'étalant un peu vers le jugum, amputant les recessus antérieurs du 3ème ventricule.
Devant cette situation, l'indication chirurgicale est formelle et cela, en dépit des effets secondaires probables d'un tel traitement.
L'intervention est pratiquée par voie basse trans-sphénoidale par le Docteur Derome au Centre Médico-chirurgical Foch.
Elle permet une adénomectomie sélective : "Dès l'incision de la dure-mère du tissu adénomateux extrèmement fluide s'écoule aussitôt comme si la tumeur avait déjà subi une lyse hémorragique. On retire des fragments très fluides ce qui ne facilitera certainement pas la tâche des anatomo-pathologistes...", mais il persiste après ablation de la tumeur une invasion du diaphragme sellaire justifiant une radiothérapie complémentaire de 5520 rads en 39 jours (cobalt-thérapie).
En effet, l'examen anatomo-pathologique est difficile. "Seuls les deux premiers fragments correspondent à du tissu adénomateux. Cet adénome présente deux caractères structuraux bien marqués : il est de type parenchymateux diffus à cordons généralement peu individualisés, les vaisseaux qui l'irriguent sont fortement hyalinisés. Les cellules adénomateuses ont une forme et une taille très irrégulières. Les noyaux sont de calibre variable et sont fréquemment envahis par une inclusion cytoplasmique ; ils renferment constamment un nucléole bien visible comme on en voit dans les adénomes de type secrétoire. Le cytoplasme renferme un ergastoplasme généralement bien visible feuilleté ou non. L'appareil de Golgi est relativement peu apparent. Les granulations secrétoires par contre manquent complétement. Cependant, malgré cette absence, les signes secrétoires sont suffisants pour affirmer le caractère fonctionnel de cet adénome qui se distingue assez nettement de la plupart des adénomes chromophobes.

En conclusion : cet adénome a un caractère nettement secrétoire sur le plan cytologique sans qu'il soit possible de mettre en évidence des granulations

.../...

et de les caractériser par des méthodes spécifiques de coloration. Seul le contexte clinique permet de rattacher cet adénome à une secrétion de prolactine".

Après l'intervention et le traitement radiothérapique, nous avons étudié :
- le résultat clinique : les céphalées ont disparu. La galactorrhée a diminué sans disparaître toutefois : un écoulement lactescent apparaît à la pression du mamelon. La gynécomastie demeure semblable à elle-même ; cette gynécomastie diminuera par la suite comptetenu d'une adipomastie importante.

- le résultat hormonal qui nous a montré :

1) un effondrement de la prolactinémie qui par dosage radioimmunologique n'atteint plus qu'un taux de 200 ng/ml (un an après le traitement). Cependant, ce taux de prolactine est encore supérieur à la normale (jusqu'à 40 ng/ml).

2) un effondrement attendu de toutes les fonctions hypophysaires et par voie de conséquence une inactivité des glandes périphériques :
   - le test au LHRH est très différent de celui pratiqué avant le traitement. Il ne montre aucune réponse positive. La très légère augmentation après injection IV de 150 µg de LHRH n'est pas significative. (Tableau III). (p. 22).
   - le test au SU 4885 montre un effondrement de la secrétion d'ACTH (et les taux de base sont faibles).

	Taux de base	1er jour	2ème jour
17 ceto	3,5 mg	3mg	3mg
17 OH	1 mg	2mg	2mg

   - le taux de testérone plasmatique est encore plus bas : 59 ng/100 ml.
   - l'exploration thyroidienne montre : un réflexogramme achilien à 300 mill.s donc à la limite supérieure de la normale. Un dosage par compétition de la thyroxine plasmatique à 5 µg/100 ml ; le résultat numérique du test de transfert de la T_3 est à 0,8 ; L'index de thyroxine libre est à 4. Trois semaines plus tard ces

.../...

dosages sont refaits et montrent une T_4 à 4 µg/100ml, un test de Hamolsky à 1 et un index de thyroxine libre à 4.
Comme prévu, une opothérapie substitutive doit être prescrite. Par la suite, elle sera adaptée en fonction des contrôles biologiques et des évènements cliniques. Au départ, on donne 20 mg/j d'hydrocortisone, une injection intramusculaire tous les 15 jours de 100mg d'oenanthate de testostérone et 0,05 g/j d'extrait thyroidien.

Notre observation décrit un cas d'adénome hypophysaire à prolactine. Nous avons pu en effet affirmer ce diagnostic devant :

1. une symptomatologie clinique relativement riche qui permet déjà à elle seule de le soupçonner : un homme jeune avec gynécomastie bilatérale, galactorrhée, impuissance, pilosité rare et obésité. A ces cinq signes cliniques liés au dysfonctionnement hormonal s'en ajoute un, témoin d'un processus expansif intracranien : les céphalées persistantes.

2. des tomographies de la selle turcique qui montrent une prolifération hypophysaire.

3. une hyperprolactinémie pré-opératoire obtenue par dosage radioimmunologique qui démontre le caractère sécrétoire de l'adénome hypophysaire et qui explique à elle seule la symptomatologie endocrinienne. Cette hypersecrétion de prolactine est freinée par la L-Dopa. Les autres fonctions hypophysaires sont conservées y compris la fonction gonadotrope.

Bien que l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire n'ait pas permis d'identifier les granulations spécifiques dans les cellules adénométeuses, la chute significative post-opératoire de la prolactinémie confirme le diagnostic.

TABLEAU I (PROLACTINEMIE DE BASE
(TESTS au TRH et à la L-Dopa

Le 10/8/73	- 60	- 15	- 10	- 5	500 γ TRH → 0	10	20	30	60	90	120	180
Prolactinémie (en ng/ml)		2 000	1 920	2 480	2 400	2 000	2 680	2 400	1 840	1 880	1 840	1 920

Le 23/8/73	L-Dopa (500 mg = 1 comprimé de Larodopa) ↓ - 60	- 15	- 10	- 5	TRH : 500 γ → 0	10	20	30	60	90	120	180
Prolactinémie (en ng/ml)	1 720	1 280	760	1 280	920	1 480	1 600	1 400	1 400		1 280	1 600

TABLEAU II - TEST LHRH pré-opératoire

10/8/73	TRH (500γ) + LHRH (150γ)											
	- 60	- 15	- 10	- 5	0	10	20	30	60	90	120	180
LH (ng/ml)		2	< 1,5	< 1,5	< 1,5	3	4	6	4	3,5	1,5	1,5
FSH (ng/ml)		15,5	14	14	13	14,5	19	20	18,5	16,5	17	16

23/8/73	L-Dopa (500 mg) ↓	TRH (500γ) + LHRH (150γ) ↙										
	- 60	- 15	- 10	- 5	0	10	20	30	60	90	120	180
LH (ng/ml)	1,5	< 1,5	1,5	1,5	< 1,5	3,5	6,5	7,5	3,5	2,5	1,5	1,5
FSH (ng/ml)	15	14,5	14	16,5	14,5	20	20	20,5	21	19	19	17

TABLEAU II - TEST LHRH pré-opératoire

10 [illegible]/73	TRH (500γ) + LHRH (150γ)											
	- 60	- 15	- 10	- 5	.0	10	20	30	60	90	120	180
LH (ng/ml)		2	< 1,5	< 1,5	< 1,5	3	4	6	4	3,5	1,5	1,5
FSH (ng/ml)		15,5	14	14	13	14,5	19	20	18,5	16,5	17	16

23/8/73	L-Dopa (500 mg) ↓	TRH (500γ) + LHRH (150γ) ↙										
	- 60	- 15	- 10	- 5	0	10	20	30	60	90	120	180
LH (ng/ml)	1,5	< 1,5	1,5	1,5	< 1,5	3,5	6,5	7,5	3,5	2,5	1,5	1,5
FSH (ng/ml)	15	14,5	14	16,5	14,5	20	20	20,5	21	19	19	17

TABLEAU III

Test LHRH pos-opératoire (1 an après le traitement)

LHRH (150 µg en injection I.V.) ↘

	- 15	0	15	30	45	60	90
LH ng/ml	3	4,5	4	5		5	5
FSH (ng/ml)	0,4	1	1,3	1,7		1,1	0,9

REVUE DE LA LITTERATURE

Le syndrome gynécomastie avec galactorrhée par adénome hypophysaire secréteur de prolactine est rare chez l'homme. Il réalise l'équivalent du syndrome aménorrhée-galactorrhée de la femme en rapport avec le même type de tumeur hypophysaire.

La première observation date de 1929 (Moehlig) (47) qui décrit une gynécomastie chez un sujet obèse, impuissant avec atrophie testiculaire. Moehlig ne parle pas de galactorrhée, mais il existe une atrophie optique bilatérale et la radiographie objective une selle turcique volumineuse. Depuis, Mac Collagh en 1956 (43), Russfield en 1956 (58) et Poujol en 1964 (53) ont publié des cas d'adénome hypophysaire secrétant de la prolactine sans preuve anatomo-pathologique. Deux d'entre eux s'accompagnent du dosage de l'activité prolactinique par l'étude de la réponse sur des récepteurs hormonaux.
La certitude cytologique a été apportée à l'occasion de deux observations de G. Dreyfus (61) rapportées dans la thèse de Bertoux (3). Enfin, Friesen et ses collaborateurs ont publié cinq cas (18) d'adénome à prolactine chez l'homme avec dosage radioimmunologique de cette hormone.
Si l'on compare notre observation à ces publications, on peut décrire une symptomatologie clinique propre aux adénomes prolactiniques chez un homme :

1. C'est presque toujours un homme jeune : 30 ans en moyenne. Deux exceptions possibles : le très jeune homme, c'est le cas de la troisième observation de Friesen (Tableau IV)* où le patient a 20 ans. A l'inverse l'homme plus âgé, c'est le cas du patient de Poujol qui a 65 ans. Nous nous situons dans la moyenne d'âge avec un malade âgé de 31 ans.

2. Le syndrome tumoral : les céphalées persistantes, isolées une fois sur deux, ou associées à des troubles visuels le résume. Exceptionnellement, les troubles visuels par atteinte chiasmatique peuvent être isolés (cas n° 2 de Friesen). Sur les cinq patients de Friesen, trois présentent des troubles visuels, un des céphalées isolées, et le dernier aucun signe de processus expansif intracranien (Tableau IV)*. Notre propre observation montre un syndrome tumoral réduit à des céphalées persistantes qu'il convient de toujours prendre en considération, surtout quand elles sont associées à des

.../...

troubles endocriniens. Les radiographies de la selle turcique (tomographies de face et de profil) confirment toujours la suspicion de tumeur hypophysaire.

3. L'impuissance et la chute de la libido sont constantes confirmées dans notre observation par la chute de la testostérone plasmatique. C'est le signe cardinal du syndrome endocrinien. Nous l'avons retrouvé dans toutes les observations. C'est une impuissance vraie et permanente, ou épisodique et plus discrète réalisant une asthénie sexuelle. Elle s'accompagne d'une chute plus ou moins importante de la libido. Il est souvent difficile de la mettre en évidence ; c'est dire l'importance d'un interrogatoire minutieux et répété ; des évènements indirects permettent parfois de la soupçonner : un divorce, une séparation, des démarches pour adoption d'un enfant peuvent en être les conséquences.

L'impuissance, voire même une simple chute de la libido, peut à elle seule résumer les signes endocriniens : c'est le cas des cinq observations de Friesen (Tableau IV)* où elle est isolée. Enfin, elle résiste au traitement androgénique (1ère observation de G. Dreyfus). Quant aux testicules, ils sont normaux : seul Moelhig décrit une atrophie testiculaire.

4. La gynécomastie unie ou bilatérale est avec l'impuissance le signe principal de ce syndrome. Il faut bien la distinguer d'une adipomastie fréquente. La mammographie aide au diagnostic. On devra toujours préciser la nature d'un module mammaire par cytoponction.
Parfois la gynécomastie est absente (Frisen et coll.).

5. Cette gynécomastie s'accompagne ou non d'une galactorrhée plus ou moins abondante. Devant toute gynécomastie on devra toujours presser le mamelon, pour extérioriser une éventuelle galactorrhée. Parfois l'abondance de l'écoulement lactescent rend inutile cette manoeuvre. Comme Moelhig, Mac Cullagh et Poujol, nous avons retrouvé une galactorrhée chez notre patient. Quant à Friesen, il n'en parle pas. G. Dreyfus la décrit une fois sur deux.

A propos de ces deux derniers signes : gynécomastie et galactorrhée, l'observation de Poujol appelle une remarque : il s'agit en effet d'un homme traité par implants d'oestradiol pour angor. Dans ce cas, la gynécomastie est due aux oestrogènes. La galactorrhée apparue

(p. 31)

.../...

lors de l'épuisement de l'implant fit découvrir la tumeur avec une très forte augmentation de l'activité prolactinique du plasma. Cela fit dire pendant longtemps qu'une préparation oestrogénique de la glande mammaire était nécessaire à l'apparition de la galactorrhée. Or, nous avons vue que cette idée est actuellement battue en brèche. De plus, si l'on se rapporte à l'un des 41 cas de la Mayo Clinic publiés par Gould et coll., un développement normal des seins n'est pas nécessaire à l'apparition d'une galactorrhée : une jeune fille de 17 ans présente une aménorrhée primaire et une galactorrhée depuis l'âge de 13 ans. A la radiographie on découvre une tumeur intrasellaire, alors que l'examen clinique montre une absence de développement des seins.

6. L'obésité est très souvent présente. Elle est retrouvée 2 fois sur trois en moyenne. La répartition des graisses est de type masculin. Une seule observation, celle de Besser (4) la décrit de type féminin. Le morphotype avec un diamètre biachromial supérieur au diamètre bitrochantérien est masculin.

7. La pilosité est en général rare, souvent absente sur les bras, les jambes et le thorax. Parfois même la barbe, et c'est le cas dans notre observation, se raréfie. Souvent, nous l'avons constaté et Mac Cullagh aussi, la pilosité pubienne présente une limite supérieure horizontale de type féminin.

8. Il n'existe aucun signe clinique d'atteinte glandulaire périphérique directe, ou indirecte par voie hypophysaire. Ainsi la thyroide et les cortico-surrénales fonctionnent normalement. Pas de signe d'acromégalie non plus : la fonction somatotrope de l'hypophyse est normale. Cette dernière remarque a son importance, car jusqu'en 1956, date de l'observation de Mac Cullagh, la galactorrhée chez l'homme avait été décrite soit accompagnée d'une tumeur hypophysaire avec acromégalie (et on connait la propriété lactogénique de la STH) (57) soit comme conséquence d'une tumeur cortico surrénalienne (93), soit encore comme idiopathique sans désordre décelable ni au niveau de l'hypophyse ni au niveau des cortico surrénales ou des testicules (1).

Telle est la symptomatologie clinique que l'on peut dégager de notre étude comparative :

.../...

Sujet jeune avec : 1 céphalées
2 troubles visuels
3 impuissance et chute de la libido
4 gynécomastie

parfois associés à :

5 galactorrhée
6 obésité
7 pilosité rare

avec dans tous les cas une conservation des autres fonctions endocriniennes.

Les descriptions anatomo pathologiques des adénomes à prolactine chez un homme sont rares dans la littérature. Nous avons déjà souligné les difficultés que rencontrent les anatomo-pathologistes à interpréter des fragments adénomateux souvent liquéfiés. Les deux observations de G. Dreyfus sont priviligiées : elles contiennent la preuve histologique que l'adénome hypophysaire secrète bien de la prolactine: en plus de l'aspect secrétoire des cellules, la technique de Herlant met en évidence des grains de secrétion intra-cellulaires erythrosinophiles, dont l'existence est confirmée par la microscopie électronique.

En général, c'est une tumeur formée de cordons mal individualisés ; les cellules sont polyédriques. Elles ont toujou s un caractère secrétoire : gros noyau avec gros nucléole. Les organites intra cytoplasmiques sont très développés : ergastoplasme fourni, appareil de Golgi proéminent. Les granulations sont en nombre variable, parfois absentes et donc impossible à caractériser par les méthodes tinctoriales décrites. C'est dans les cas d'adénomes agranulaires que le microscope électronique permet de porter le diagnostic d'adénome à prolactine : l'un des critères d'identification est l'irrégularité de forme des granulations (55), (52), (25). Guinet et coll. rapporte une observation où seule la microscopie électronique a permis de caractériser les cellules tumorales comme étant des cellules secrétant de la prolactine : 2 types cellulaires sont observés :

1. des cellules claires, les plus nombreuses (80%) qui ont tous les caractères des cellules à prolactine de l'hypophyse humaine normale : un ergastoplasme abondant, disposé en lamelles ou en vésicules. Un important appareil de Golgi au voisinage duquel se trouve des grains de secrétion, volumineux, limité nettement par une membrane, de forme irrégulière. Cette forme et la présence d'un halo clair périgranulaire montrent l'immaturité des grains.

.../...

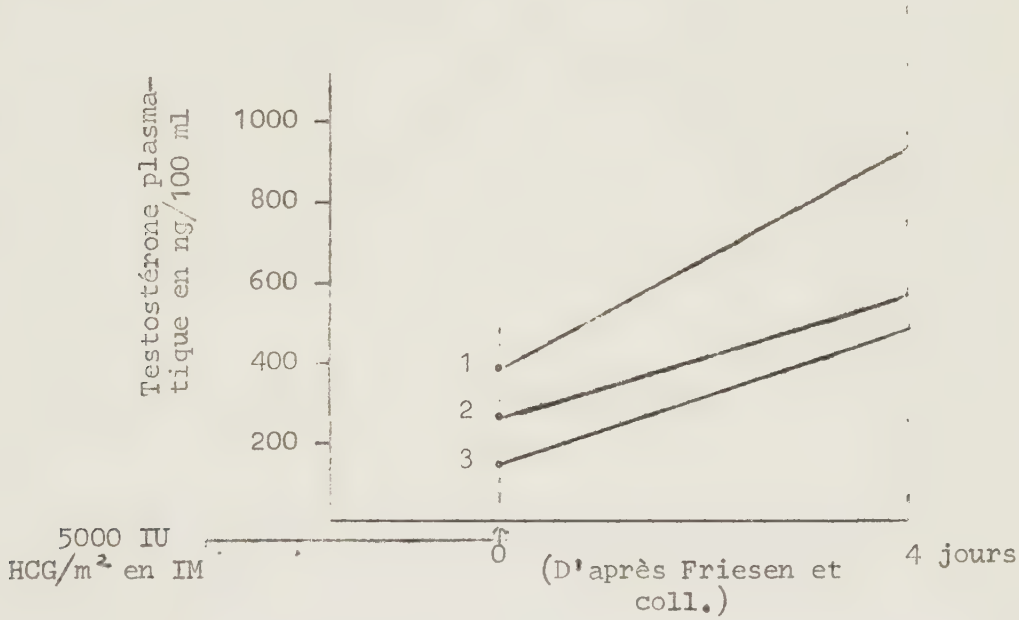
2. des cellules sombres peu nombreuses contenant des granulations prolactiniques, des mitochondries dégénérées, un appareil de Golgi fragmenté. Ces caractères laissent penser qu'il s'agit d'une forme de dégénérescence de la cellule prolactinique. D'autre part, l'étude par immunofluorescence montre parfois quelques cellules réagissant à l'anticorps anti LH. Jusqu'en 1972, il était difficile, en l'absence de preuve histologique d'affirmer le diagnostic d'adénome hypophysaire à prolactine. Même en présence d'une symptomatologie clinique caractéristique. Quant aux méthodes biologiques de mise en évidence de l'hyperprolactinémie, elles n'étaient pas entièrement satisfaisantes. C'est ainsi que parmi les six premières observations publiées jusque là seules deux d'entre elles comportaient un dosage de l'activité prolactinique par étude de la réponse sur des récepteurs hormonaux.

Le dosage radioimmunologique de la prolactine apporte maintenant une preuve biologique indiscutable : notre observation montre une prolactinémie très élevées : 2 400 ng/ml. Les dosages effectués par Friesen et coll. (Tableau IV)* donnent des taux de prolactine plasmatique allant de 20 000 ng/ml à 400 ng/ml, chiffre encore bien supérieur à la normale ; ces taux sont d'ailleurs confirmés par un dosage sur radio-récepteurs. Nous n'avons malheureusement pas trouvé les taux de prolactine post-opératoires. Dans notre observation, nous avons pu suivre l'évolution du taux de prolactine avant et après traitement radio-chirurgical : on assiste à une chute significative de la prolactinémie après traitement radical de la tumeur. Cela ne correspond pas toujours à une guérison clinique parfaite : un certain degré de gynécomastie avec galactorrhée à la pression du mamelon demeure un an après le traitement. Dans un cas de syndrome aménorrhée-galactorrhée rapporté par Guinet et coll. (25), la prolactine chute très sensiblement, mais la malade, si elle voit disparaître sa galactorrhée n'en demeure pas moins aménorrhéique. A signaler que Jacobs et Kagan ont constaté dans un cas d'acromégalie, après irradiation hypophysaire, qu'il n'y avait pas de corrélation possible avec la baisse de la STH. Dans l'adénome hypophysaire à prolactine, la prolactinémie accuse une baisse très spectaculaire, mais elle reste cependant à un taux supérieur à la normale : c'est ce que rapportent également Tourniaire et coll. (73) qui dans deux cas voient même la prolactinémie rester égale à elle-même.

Le dosage radioimmunologique de la prolactine est l'épreuve biologique la plus importante de ce syndrome : les autres tests ne sont pas négligeables :

.../...

1. L'exploration biologique des glandes périphériques et de l'hypophyse confirme l'étude clinique : la thyroide, les cortico-surrénales fonctionnent normalement. La fonction somatotrope de l'hypophyse, par dosage radioimmunologique de la STH est normale. Quant à la chute de la libido et à l'impuissance, elles sont confirmées par un taux de base très bas de plasmatique ne dépassant pas, dans le meilleur des cas 400 ng/ml. La cause de cet effondrement de la testostérone n'est pas très claire : en effet, dans notre observation la fonction gomadotrope de l'hypophyse est intacte: taux de base de LH et FSH normaux, réponse hypophysaire normale au test par le LHRH (Tableau II) (p.21). Pour Friesen et coll. la capacité des cellules de Leydig de réagir au test par le HCG exogène est bonne : on obtient une élévation significative de la testostérone plasmatique : il n'y a donc pas d'antagonisme entre l'hyperprolactinémie et la LH au niveau du testicule :



(D'après Friesen et coll.)

De même Friesen constate une réponse hypophysaire convenable au test par le LHRH, qu'il s'agisse d'un homme porteur d'une tumeur hypophysaire à prolactine ou d'une femme présentant un syndrome de Forbes Albright ou de Chiari-Frommel. L'hyperprolactinémie interfère-t-elle dans les deux cas avec la secrétion endogène de LHRH ? C'est ce que suggère Friesen en constatant chez la femme le rétablissement de règles normales suivi d'une grossesse après suppression de l'hyperprolactinémie par traitement chirurgical ou par administration de CB 154. Cependant Besser et coll. (4) suggèrent d'après leur expérience, qu'il existe une relation inverse entre la

.../...

secrétion de prolactine et la secrétion des hormones gonadotropes. A l'hyperprolactinémie correspond une chute de la secrétion des hormones gonadotropes et inversement.

2. La tolérance glucidique et la réponse insulinique, en cas d'adénome à prolactine ont été étudiées par Tourniaire et coll. (71) : chez les femmes atteintes du syndrome aménorrhée-galactorrhée, on constate une courbe d'hyperglycémie provoquée significativement supérieure à celle des témoins. Donc une diminution de la tolérance glucidique et une réponse insulinique exagérée et retardée à la charge de glucose per os. La courbe d'hyperglycémie de notre observation est normale : on peut la comparer aux dix observations de la littérature comportant une étude du métabolisme glucidique (Tableau V) (p.32) : sur ces 11 observations, 2 courbes d'hyperglycémie provoquée sont pathologiques. Ce résultat est en apparence contradictoire avec les observations de Tourniaire et coll. (10 femmes atteintes du syndrome aménorrhée-galactorrhée par adénome hypophysaire secrétant de la prolactine : les critères de diagnostic étant l'hyperprolactinémie constante et parfois la présence de cellules à prolactine en microscopie optique ou électronique). Mais la perturbation étant discrète, il convient dans une telle étude de comparer les courbes des patients à un groupe de témoins normaux (31).

Tel est le profil biologique de l'adénome hypophysaire à prolactine chez un homme :

1. Hyperprolactinémie pré-opératoire.
2. Effondrement du taux de prolactine post-opératoire.
3. Effondrement du taux de testostérone plasmatique.
4. Tests hypophysaires et fonctions endocriniennes périphériques normaux.
5. Courbe d'hyperglycémie provoquée normale.

Nous avons ainsi, à partir de notre observation et de la littérature, décrit les signes cliniques, biologiques et histologiques de l'adénome à prolactine chez un homme.
Il faut cependant savoir qu'une gynécomastie associée ou non à une galactorrhée avec hyperprolactinémie n'est pas automatiquement synonime de tumeur endocrinienne, qu'elle soit hypophysaire ou féminisante périphérique (11), (83). Ces symptomes peuvent mettre sur la voie d'une tumeur avec secrétion ectopique de prolactine. Des cas de secrétion ectopique ont été

.../...

rapportés pour la plupart des polypetptides hormonaux à l'exception de la STH. C'est en 1971 que sont décrits les premiers cas de secrétion ectopique de prolactine : elle est le fait soit d'un cancer bronchogénique indifférencié, soit d'un cancer du rein. Devant une hyperprolactinémie isolée ou accompagnée de gynécomastie-galactorrhée et ne faisant pas la preuve de son origine hypophysaire ou glandulaire périphérique, il faudra toujours penser à un carcinome occulte. Sans oublier que plusieurs facteurs peuvent jouer dans la génèse d'une galactorrhée comme le montre cette observation de la Mayo Clinic rapportée par Gould et coll. (23). Un homme de 30 ans présente un carcinome d'origine indéterminée, métastasé au niveau des poumons et de la selle turcique (microcalcifications à la radio) ; il est traité par une thérapeutique androgénique ; il existe une secrétion bilatérale des deux seins : s'agit-il d'une hyperprolactinémie médicamenteuse, d'origine ectopique ou d'origine hypophysaire par déconnexion hypothalamo-hypophysaire ?

TABLEAU IV

Clinique et biologie chez des patients présentant une tumeur secrétant de la prolactine.
(Friesen et coll.)

Age	Sexe	Clinique	Selle turcique	Prolactine sérique RIA	RCA
25	M	Libido ↓↓ Troubles visuels Céphalées	anormale	20,000	⩾ 2,000
30	M	Libido ↓↓ Troubles visuels	anormale	16,000	⩾ 2,000
20	M	Libido ↓ Troubles visuels Céphalées	anormale	3,000	> 2,000
44	M	Libido ↓↓ Céphalées	anormale	960	1,200
30	M	Libido ↓↓	anormale	400	

TABLEAU V

Hyperglycémie provoquée chez des patients et des patientes ayant un adénome hypophysaire à prolactine.

Auteurs Année	Sexe Age (ans)	Critères du diagnostic		Poids (kg) Taille (cm)	Hyperglycémie provoquée orale
		Hyperprolactinémie	Présence de cellules à prolactine		
POUJOL (53) 1964	H 65	+	?	87 160	pathologique
HERLANT (29) 1965	F 37	?	+	obésité modérée	normale
TAKATANI (66) 1967	F 29	?	+	70 168	normale
PEILLON (61) 1971	H 38	?	+	poids normal	normale
SCHAISON (61) 1971	F ?	?	+	obésité modérée	normale
SCHAISON (61) 1971	F 30	?	+	?	pathologique
FRANTZ (17) 1972	H 32	+	?	?	normale
FRIESEN (19) 1972	F 17	+	+	?	normale
NASR (50) 1972	F 26	+	+	obésité modérée	normale + réponse insulinique normale
" "	F 29	+	+	obésité	normale + réponse insulinique normale
Observation personnelle 1973	H 31	+	?	84 175	normale

Perspectives thérapeutiques

Notre observation montre un résultat clinique post-opératoire insuffisant. G. Dreyfus, dans les deux cas qu'il a publiés, fait la même remarque : l'impuissance, la gynécomastie et la galactorrhée persiste dans le premier cas ; 18 mois après le traitement, la gynécomastie et l'impuissance sont toujours présentes dans le deuxième cas. Faut-il comme Tourniaire conclure que l'impression est celle d'une déception thérapeutique ?

La prolactinémie, nous l'avons vu, ne revient pas à un taux normal après traitement radical de la tumeur. Si l'on admet une corrélation entre le retour à la normale du taux de prolactine et la disparition des signes cliniques, on conçoit que l'utilisation des anti-prolactiniques peut donner satisfaction. Ils sont au nombre de deux : la L-Dopa et plus récemment le CB 154 ; l'action comparée de ces deux médicaments fait pencher en faveur du CB 154. En effet, les résultats thérapeutiques obtenus avec la seule L-Dopa sont variables : décevants pour Malarkey (45) ou Edmonds (16) malgré 2 g de L-Dopa par jour pendant 1 à 3 mois. Plus encourageants sont ceux rapportés par Turkington (1972) (78 bis). Quant au CB 154 son action sur la secrétion de prolactine a surtout été étudiée depuis 1972 (Del Pozo) ; Varga obtient avec cette drogue une suppression de l'engorgement mammaire (85). Si l'on compare l'action de la L-Dopa et du CB 154, on constate : avec une dose unique une chute de la prolactinémie identique avec l'un ou l'autre produit à un taux supérieur à 200 ng/ml. En revanche, un traitement plus long, étalé sur une semaine donne un net avantage au CB 154, qui permet seul 4 fois sur 5 d'obtenir une prolactinémie supra-normale inférieure à 100 ng/ml et 1 fois sur 5 une prolactinémie strictement normale. Le CB 154 peut être utilisé chez les patients n'ayant pu bénéficier de la chirurgie ou de la radiothérapie ou chez ceux présentant des signes endocriniens et une hyper-prolactinémie résiduelle après traitement (14) (68). Deux exemples chez l'homme nous sont donnés par Besser et coll. (4) : dans le premier cas, il s'agit d'un homme de 25 ans avec une gynécomastie bilatérale et une galactorrhée importante. les radios de la selle turcique montrent un processus tumoral ; il existe une impuissance et une distribution féminine des graisses. On donne 6 mg/jour de CB 154. Au bout de 4 semaines, la puissance sexuelle réapparait ; au bout de 8 semaines la galac-

.../...

torrhée disparait. Au bout de 10 mois de traitement la gynécomastie disparait et la répartition des graisses reprend une allure masculine. Parallèlement, l'hyperprolactinémie s'effondre et le taux de prolactine sérique revient à la normale. Au bout de dix mois, on pratique une fenêtre thérapeutique : immédiatement le taux de prolactine remonte, au bout de 2 semaines réapparait la galactorrhée et au bout de 2 mois l'impuissance. Le traitement est alors repris et tout rentre dans l'ordre.

Le deuxième cas est un homme de 36 ans avec gynécomastie, galactorrhée et impuissance après hypophysectomie partielle : le même traitement est appliqué et les mêmes résultats sont obtenus, mis à part la persistance de l'impuissance que l'on explique par l'hypophysectomie.

De même, Copinshi et coll. (9) rapporte l'observation d'un homme de 28 ans avec galactorrhée, hyperprolactinémie et selle turcique modifiée. Un traitement par CB 154 : 5 mg/jour pendant 2 ans en traitement discontinu donne là encore un excellent résultat.

CONCLUSIONS

Nous avons décrit un cas d'adénome hypophysaire secrétant de la prolactine chez un homme présentant une gynécomastie bilatérale avec galactorrhée, une impuissance, une pilosité rare, une obésité.

Le taux de testostérone plasmatique était effondré. Les autres fonctions endocriniennes étaient intactes. Les signes tumoraux se résumaient à des céphalées persistantes.

Nous avons pu doser la prolactine plasmatique par une méthode radioimmunologique. L'hyperprolactinémie nous a permis d'affirmer avant tout traitement le caractère secrétoire de cette tumeur.

Après traitement radio-chirurgical, nous avons obtenu une chute significative du taux de prolactine.

Jusqu'en 1972, il était difficile de porter un diagnostic en dehors de l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Il nous semble que depuis que le dosage radioimmunologique de la prolactine est parfaitement maîtrisé, il permet de palier sans défaillance aux aléas histologiques. C'est ce que montre notre observation.

Nous avons étudié les rares cas masculins d'adénome à prolactine publiés dans la littérature : la gynécomastie et l'impuissance sont les deux signes majeurs les plus souvent rencontrés.

Nous pensons que devant une gynécomastie et une impuissance, il faut toujours penser à un adénome hypophysaire à prolactine.

En ce qui concerne la thérapeutique, nous avons relevé l'intérêt du 2-bromo-α-ergocryptine (CB 154) qui permet de lutter contre la prolactinémie résiduelle après traitement radical de la tumeur.

Vu le Président de Thèse

Signé : Cl. LAROCHE

Vu le Doyen de
la Faculté

Signé : F. DELBARRE

Vu et Permis d'imprimer

le Président de l'Université

Signé : J. FREZAL

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBORES COLEBRO C. : Un caso de ginecomastia o Androgalactozemia, Torreo'n med., 1946, 1, 80-82.

2. BAUMAN G. : La prolactine humaine, une "nouvelle" hormone hypophysaire. Méd. Hyg., 1974, 32, 90-92.

3. BERTOUX J.P. : A propos des deux premiers cas mondiaux de tumeur à prolactine prouvées chez l'homme. Vue d'ensemble des syndromes prolactiniques chez l'homme.
Thèse Méd. (Paris), 1972, N° 52, 30 pages dactylographiées.

4. BESSER G.M., PARKE L., EDWARDS C.R.W., FORSYTH I.A., Mc NEILLY A.S. : Galactorrhea : successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergocryptine.
Br. Med. J. (London), 1972, 3, 669-672.

5. BOWERS C. Y., FRIESEN H., HWANG P.,GUYDA H.J., FOLKERS K. : Prolactin and thyreotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl prolinamide.
Biochem. Biophys. Res. Commun, (New York), 1971, 45, 1033.

6. BRICAIRE F., LUTON J.P., VALCKE : Tumeurs féminisantes du testicule.
Actua. Endocrinol. - La Pitié (Paris), 1971, Masson Editeur.

7. BUCKMAN M.T., KAMINSKY N., CONWAY M., PEAKE G.T. : Utility of L-Dopa and water loading in evaluation of hyperprolactinemia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. (Philadelphie), 1973, 36, 911-919.

8. CHADWICK A., FOLLEY S.J. and GEMZELL C.A. : Lactogenic activity of human pituitary growth hormone.
Lancet, (Londres), 1961, 2, 241.

9. COPINSCHI G., L'HERMITE M., PASTEELS J.L., ROBYN C. : 2 Br α ergocryptine inhibition of prolactin secretion and galactorrhea in a case of pituitary tumor in :
Gynecol-Invest. 1971-1972, 2, 128-129.

10. DAVIDSON, CONTOPOULOS, GANONG : Decreased gonadotrophic hormone content of the anterior pituitary gland in dogs with hypotalemic Lesions.
Endocrinology,(Philadelphie), 1960, 66, 735.

11. DECOURT J.,JAYLE M.F., MICHARD J.P., NGUYEN THEMIN : Tumeurs féminisantes de la cortico-surrénale.
Presse. Med. (Paris), 1961, 69, 2359-2362.

12. DEL POZO E. : The inhibition of prolactin secretion in man by CB 154 (2 Br α ergocryptine).
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1972, 35, 768-771.

13. DEL POZO E. FRIESEN H., BURMEISTER P. :
Profil endocrinien d'un inhibiteur spécifique de la prolactine : CB 154.
Schweiz. Med. Wochenschr., (Bâle), 1973, 103, 847-848.

14. DEL POZO E., VARGA L., WYSS H. TOLIS G., FRIESEN H., WENNER R., VETTER L., VETTWILER A. :
Clinical and hormonal response to bromocriptin (CB 154) in the galactorrhea syndromes.
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1974, 39, 18.

15. DREYFUS G., PEILLON F., SCHAISON G. :
Syndromes prolactiniques et galactorrhée chez l'homme.
Actua. Endocrinol. - La Pitié, 1971, Masson Editeur.

16. EDMONDS, FRIESEN H., VOLPE :
The effect of levo-Dopa on galactorrhea in the Forbes Albright Syndrome.
Can. Med. Assoc. J., (Toronto), 1972, 107, 534.

16 bis. FERGUSON K.A., WALLACE A.L.C. :
Prolactin activity of human growth hormone.
Nature, (London), 1961, 190, 632.

17. FRANTZ A.G., KLEINBERG D.L., NOEL G.L. :
Studies on prolactin in man.
Recent Progr. Horm. Res., (New York), 1972, 28, 527-590.

18. FRIESEN H., TOLIS G. SHIU R., HWANG P. and HARDY J. :
Studies on human prolactin : chemistry, radio-receptor assay and clinical signifiance in :
International Symposium on human prolactin. (Bruxelles), 1973, Excerpta Medica Amsterdam, 1973, 11-23.

19. FRIESEN H., WEBSTER B.R., HWANG G.P., GUYDA H., MUNRO R.E., READ :
Prolactin synthesis and secretion in a patient with the Forbes Albright Syndrome.
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1972, 84, 192-199.

20. FURTH J., CLIFTON K.H. :
Experimental pituitary tumors in : the pituitary gland (Harris and Donovan).
Butterworths, (London), 1966.

21. GORINS A., MANDELBAUM J. :
Le syndrome Aménorrhée-galactorrhée.
Revue du Prat. (Paris), 1975, 25, 1473-1480.

22. GORINS A., NETTER A. :
La prolactine : son dosage radioimmunologique dans les cancers du sein et les mastophaties bénignes de la femme.
Nouv. Presse Méd., (Paris), 1974, 3, 73-75.

23. GOULD B.K., RANDALL R.V., KEMPERS M.D., RYAN R.J. :
"Galactorrhea"
Charles C. Thomas Publisher Springfield. (Illinois), (USA).

24. GROSVENOR, Mc CANN, NALLAR :
Inhibition of nursing-induced and stress-induced fall in pituitary prolaction concentration in lactating rats by injection of acid extracts of bovine hypothalamus.
Endocrinology, (Philadelphie), 1965, 76, 883.

25. GUINET P., GIROD C., POUSSET G., TROUILLAS J., L'HERMITE M. :
Un cas d'adénome à cellules à prolactine :dosage de prolactine, étude au microscope électronique, résultats post opératoires.
Ann. Endocrinol., (Paris), 1973, 34, 407-417.

26. GUINET P. :
Adenome hypophysaire à cellules à prolactine.
Gaz. Med. de France, (Paris), 1974, 81, 3413-3422.

27. HANN, SAROYER :
Initiation of lactation in rabbits following placement of hypotalamic lesions.
Endocrinology. (Philadelphie), 1960, 67, 270.

28. HANN, SAROYER :
The role of hypotalamus in initiation of milk secretion.
Acta. Endocrinol. (Copenhague), 1961, 38, 99.

29. HERLANT M.; LAINE E., FOSSATI P., LINQUETTE M. :
Syndrome aménorrhée-galactorrhée par adénome hypophysaire à cellules à prolactine.
Ann. Endocrinol., (Paris), 1965, 26, 65-71.

30.HORROBIN D.F., BURSTYN P.G., LLOYD I.J., DURKIN N., LIPTON A., MUIRURI K.L. :
Actions of prolactin on human renal function.
Lancet. (Londres), 1971, 2, 352.

31. HORTER P.R. :
Diabetic retinopathy and prolactin.
Lancet. (Londres), 1974, 1, 1237.

32. HWANG P. GUYDA H., FRIESEN H. :
A radioimmuno assay for human prolactin.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA., (Washington), 1971, 68, 1902.

33. JACOBS L.S., DAUGHADAY W.H. :
Pathophysiology and control of prolactin secretion in patients with pituitary and hypothalamic disease in International Symposium on human prolactin.
ExcerptaMedica, (Amsterdam), 1973, 84-97.

34. KAMBERI, MICAL and PORTER :
Hypophysial portal vessel infusion : in vivo demonstration of LRF, FRF and PIF in pituitary stalk plasma.
Endocrinology. (Philadelphie), 1971, 89, 1042.

35. KANEMATSU S., SAWYER C.H. :
Effects of intra hypothalamic implants of reserpine on lactation and pituitary prolactin content in the rabbit.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., (New York), 1963, 113, 967.

36. KLEINBERG D.L., WHARTON R.N., FRANTZ A.G. :
Rapid release of prolaction in normal adults following chlorpromazine stimulation.
Endocrinology. (Philadelphie), 1971, 88, A- 126.

37. KRESTIN D. :
Spontaneous lactation associated with enlargement of the pituitary.
Lancet. (Londres), 1932, 1, 928-930.

37 bis. LAMOTTE M. HOUDART R., PASTEELS J. PERRAULT M.A., CAUCHE R. et SEGRESTAA J.M. :
Adénome hypophysaire prolactinique.
Press. Méd., (Paris), 1966, 74, 1025-1030.

38. LEWIS, SINGH, SEAVEY :
Problèmes de la purification de la prolactine humaine.
Dans "Prolactine et carcirogénèse" p. 4.
Editeurs : A.R. Boyns et K. Griffiths et Cardiff
(Pays de Galles), 1972.

39. L'HERMITE M., COPINSCHI G. GOLSTEIN J.,VANHAELS L., LECLERCQ R., BRUNO O.D. :
Prolactin release after injection of thyrotropin - releasing hormone in man.
Lancet. (Londres), 1972, 1, 763-765.

40. L'HERMITE M. :
La prolactine : possibilités actuelles de dosage et son intérêt.
Gaz. Med. France. (Paris), 1973, 80, 865.

41. LI, C.H. :
Hormones of the anterior pituitary gland.
Adv. Protein chem. (New York), 1957, 12, 269.

42. LOCKETT M.F. :
A comparison of the direct renal actions of pituitary growth and lactogenic hormones.
J. Physiol., (Londres), 1965, 181, 192.

43. Mc CULLAGH E.P., ALIVISATOS J.G., SCHAFFENBURG C.A. :
Pituitary tumor with gyneco mastia and lactation.
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1956, 16, 397-405.

44.MAJUMDER G.C., TURKINGTON R.W. :
Hormonal regulation of protein Kinases and adenosine 3'- 5' - monophosphate binding protein in developing mammary gland.
J. Biol. Chem., (Baltimore), 1971, 246, 5545.

45. MALARKEY W.B., JACOBS L.S., DAUGHADAY W.H. :
Levo-dopa suppression of prolactin in non puerperal galactorrhea.
N. Engl. J. Med., (Boston), 1971, 285, 1160-1163.

46. MEITES J., NICOLL C.S. :
Adenohypophysis : prolactin.
Ann. Rev. Physiol., (Stanford), 1966, 28, 57.

47. MOEHLIS R.C. : Pituitary tumor associated with gynecomastia.
Endocrinology. (Philadelphie,) 1929, 13, 529.

48. MORNEX R., BETHEZEME F. :
L'apport des explorations anté-hypophysaires modernes au diagnostic anatomique et physiopathologique des adénomes hypophysaires.
Rev. Oto-Neuro-ophtalmol., (Paris), 1974, 46, 269-276.

49. NASR H., PEARSON O.H. :
Inhibition of prolactin secretion by ergot alkaloids.
Endocrinology. (Philadelphie), 1971, 88, A- 126.

50. NASR H., MOZZAFFARIAN G., PENSKY J., PEARSON O.H. :
Prolactin secreting tumors in women.
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1972, 35, 505-512.

51. NOKIN J., VEKEMANS M., L'HERMITE M., ROBYN C. :
Cycle circadien de la concentration plasmatique de prolactine chez l'homme.
Br. Med. J., (Londres), 1972, 3, 562.

52. PASTEELS J.L., GASSET, ECTORS, DANGUY, ROBYN C. L'HERMITE M., DUJARDIN :
Identification histologique par immunofluorescence et microscopie électronique des cellules produisant la prolactine.
IVe Congrès international d'Endocrinologie. (Washington), 1972.
International Congress Scies., N° 273, Excerpta Medica.

53. POUJOL J., BACOT H. DARCOURT G., MARGAT F. :
Galactorrhée en rapport avec une tumeur hypophysaire chez un homme.
Rev. Fr. Endocrinol Clin., (Paris), 1964, 5, 131-137.

54. Epreuve de freinage par la levo-dopa.
Nouv. Presse Med., 1974, 4, (7), 345.

55. RACADOT J., OLIVIER L., VILA PORCILE E., PEILLON F. :
Le problème de la classification des adénomes de l'hypophyse : apport de l'ultrastructure.
Rev. Oto-Neuro-ophtalmol., (Paris), 1974, 46, (3).

56. ROBYN C., DELVOYE P., NOKIN J., VEKEMANS M., BADAWI M., PEREZ LOPEZ F.P., L'HERMITE M. :
Prolactin and human reproduction,
International Symposium on human prolactin.
Excerpta Medica, (Amsterdam), 1973, 98-119.

57. ROTH J. :
Auftreten von Milchsekretion bei einem au akromegalic leidenden patienten.
Berl. Klin. Wochenschr., (Berlin), 1918, 55, 305-307.

58. RUSSFIELD A.B., REINER L., KLAUS H. :
The endocrine signifiance of hypophyseal tumors in man.
Am. J. Pathol., (New York), 1956, 32, 1055-1075.

59. SALIH H., FLAX H., BRANDER W., HOBBS J.R. :
Prolactin dependence in human breast cancers.
Lancet., (Londres), 1972, 2, 1103.

60. SASSOLAS G., TROUILLAS J. :
Recherche de corrélations entre données cliniques et données histologiques à propos de 18 adénome hypophysaires.
Rev. Oto-Neuro-ophtalmol., (Paris), 1974, 46, 249.

61. SCHAISON G., PEILLON F., DREYFUS G. :
Adénomes à prolactine : aspects clinique, histologique et biologique.
Rapports de la XIe Réunion des endocrinologistes de langue française, Liège, 1971.
Ann. Endocrinol., (Paris), Masson Ed., 51-72.

62. SCHAISONS G. : "Les galactorrhées".
Vie med., (Paris), 1972, 18, 2253-2264.

63. SCHALLY, ARIMURA, KASTIN :
Hypothalamic regulatory hormones : at least nine substances from the hypothalamus control the secretion of pituitary hormones.
Sci. Progr., (Londres), 1973, 179, 341.

64. SHERWOOD : Human prolactin.
N. Engl. J. Med., (Boston), 1971, 284, 774.

65. SULMAN F.G. : Hypothalamic control of lactation.
Monogr. Endocrinol., 1970, 3, 1-235.

66. TAKATANI O., KUMAOKA S., SAKOUCHI N., KUWAHARA T., MATSUSHIMA S. :
A case report of pituitary tumor presenting as Forbes-Albright Syndrome determination of pituitary prolactin content.
Endocrinol. Jap., (Tokyo), 1967, 14, 95-100.

67. THORNER M.O. :
Introduction of a new stimulation test for prolactin : the sulpiride test. A comparison with other dynamic fonction tests.
N. Engl. J. Med., (Boston), 1974, 291, 11 juin.

68. THORNER M.O., Mc NEILLY A.S., HAGAN C., BESSER G.M. :
Long term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine.
Br. Med. J., (Londres), 1974, 2, 419-422.

69. TOLIS G., GOLDSTEIN M., FRIESEN H.G. :
Fonctional evaluation of prolactin secretion in patients with hypothalamic - pituitary disorders.
J. Clin. Invest., (Boston), 1973, 52, 783-788.

70. TOLIS G., SOMMA, VAN CANPENHOUT, FRIESEN H. :
Prolactin secretion in 65 patients with galactorrhea.
Am. J. Obstet. Gynecol., (St-Louis), 1973.

71. TOURNIAIRE J., PALLO D., POUSSET G., BIZOLLON Ch., BACHELOT I. :
Diminution de la tolérance glucidique et hyperinsulinisme dans l'adénome à prolactine.
Nouv. Presse Med., (Paris), 1974, 3, 1705-1707.

72. TOURNIAIRE J. et coll. :
Adénome prolactine - Etude de la fonction gonadotrope par l'épreuve à la LHRH (10 cas).
Nouv. Presse Med., (Paris), 1975, 4, 1263-1266.

73. TOURNIAIRE J., GUINET P., BACHELOT I., POUSSET G., PALLO D., SASSOLAS G., TROUILLAS J., L'HERMITE M. :
Les adénomes à prolactine (à propos de 9 observations personnelles).
Rev. Oto-Neuro-ophtalmol., (Paris), 1974, 47, 303-320.

74. TURKINGTON R.W. :
Clinical Endocrinology of prolactin.
Adv. Intern. Med., (New York), 1972, 18, 363-387.

75. TURKINGTON R.W. :
Human prolaction : an ancient molecule provides new insights for clinical medicine.
Am. J. Med., (New York), 1972, 53, 389-394.

76. TURKINGTON R.W. :
Measurement of prolactin activity in human serum by the induction of specific milk proteins in mammary gland in vitro.
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1971, 33, 210.

77. TURKINGTON R.W. :
Measurement of prolactin activity in human plasma by new biological and radioreceptor assays.
J. Clin. Invest., (Boston), 1971, 50, 94 a.

78. TURKINGTON R.W. :
Phenathiasine stimulation test for prolactin reserve.
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1972, 34, 247.

78 bis. TURKINGTON R.W. :
Inhibition of prolactin secretion and successful therapy of the Forbes Albright syndrome with L-Dopa.
J. Clin. Endocrinol. Metab.

79. TURKINGTON R.W. :
Prolactin secretion on patients treated with various drugs.
Arch. Intern. Med., (Chicago), 1972, 30, 349-354.

80. TURKINGTON R.W. :
Prolactin secretion in patients treated with phenothiazines, tricyclic antidepressants, reserpine, and ∝ methyl Dopa.
Arch. Intern. Med., (Chicago), 1972.

81. TROUILLAS J., CURE M., LEHENTIER M., GUICHARD Y. GIROD C. :
Essai de classification cytofonctionnelle de 19 adénomes hypophysaires d'après des données histologiques, immunocytochimiques, biométriques et ultrastructurales.
Rev. Oto-Neuro-Ophtalmol., (Paris), 1974, 46, N° 3.

82. VALVERDE, CHIEFFO, REICHLIN :
Prolactin releasing factor dans l'hypotalamus du rat et du porc.
Endocrinology., (Philadelphie), 1972, 91, 982-993.

83. VAGUE J., BOYER J., NICOLS J., VALETTE A. LEBRENIL G., PETROSSH, FOUILLOUX C. :
Les cortisosurrénalomes féminisants de l'homme.
Ann. Endocrinol., (Paris), 1970, 31.

84. VANDERLAAN W.P. :
Control of prolaction in man.
N. Engl. J. Med., 1974, 290, 1197-1198.

85. VARGA L., LUTTERBECK, PRAYOR, WENNER, ERB :
Suppression of puerperal lactation with an ergot alkaloid : a double blind study.
Br. Med. J., (Londres), 1972, 2, 743.

86. VOLPE, KILLINGER, BIRD, CLARK, FRIESEN :
Idiopathic galactorrhea and mild hypogonadism in a young adult male.
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1972, 35, 684.

87. WHITE A. :
The chemistry and physiology of adeno-hypophyseal luteotropin (prolactin).
Vitam. Horm., (New York), 1949, 7, 253.

88. WILLARD, FOLK, TAYLOR, HAMWI :
Studies of male hypogonadism. Androgen metabolism in a male with gynecomastia and galactorrhea.
J. Clin. Endocrinol. Metab. (Philadelphie), 1967, 27, 763.

89. WILSON R.G. and coll. :
Plasma prolactin and breast cancer.
Cancer., (Philadelphie), 1974, 33, 1325-1327.

90. WOLSTENHOLME et KNIGHT :
Lactogenic hormones (Ciba foundation Symposium).
Edinbourgh, Churchill Livingstone, 1972.

91. WUTTKE W., CASSELL R., MEITES J. :
Effects of ergocornine on serum prolactin and LH and on hypothalamic content of PIF and LRF.
Endocrinology, (Philadelphie), 1971, 88, 737.

92. ZARATE A., JACOBS S. CANALES E.S., SCHALLY A.V., de la CRUZ A., SORIA J., DAUGHADAY W.H. :
Fonctional evaluation of pituitary reserve in patients with amenorrhea-galactorrhea syndrome utilizing luteinizing hormone - releasing hormone (LH - RH) - L-Dopa and chlorpromazine.
J. Clin. Endocrinol. Metab., (Philadelphie), 1973, 37, 855-859.

93. ZUM BUSCH J .P. :
Gynäkomastie bei hypernephrom.
Deutsche. Med. Wochnschr., 1927, 53, 323.